Aus dem Hygienischen Institut der Universität München
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. K. Kißkalt)

Untersuchungen
über
das tuberkulöse Ultravirus

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin

Verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayrischen Ludwig-Maximilian-Universität zu München vorgelegt

von

WALTER HÖLLER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Geschichtliches.

Robert Koch fand in seinen Präparaten neben den einheitlich gefärbten Tuberkelbazillen Stäbchen, die ungefärbte Lücken aufwiesen, übereinstimmend mit glänzenden Körperchen in ungefärbten Bazillen. Koch glaubte ursprünglich, Sporen vor sich zu haben. Anschließend hieran beobachtete Ehrlich mit veränderten Färbemethoden deutliche schwarze, meist am Ende des Stäbchens liegende Körner. Ähnliche Feststellungen machten viele Forscher, bis Much 1907 durch systematische Abänderung der Gramfärbung eine granuläre Form des Tuberkelbazillus fand, so daß er einteilte

a) in einen säurefesten Leib mit ein- und angelagerten Granula,
b) in eine granuläre, nicht säurefeste Form, und
c) in Übergangsformen.

Die hierüber von anderen Autoren (von Behring, Bittrolf, Cramer, Deyke, Momose, Schittmüller u. v. a.) angestellten Versuche ließen die Meinungen, ob es sich um ein Entwicklungsstadium, ein Zerfallsprodukt oder um Splitter oder Sporen des Tuberkelbazillus handle, weit auseinandergehen.

Alle fanden aber übereinstimmend, daß in manchem eitrigen, tuberkulösen Material keine typischen Tuberkelbazillen nachgewiesen werden konnten, daß aber die Verimpfung des Materials auf Tiere eine Impftuberkulose zeigte. Hier nahm Much an, daß es sich um eine nicht säurefeste, aber nach Gram färbbare Bazillenform handle (Much'sche Granula), welche sich wieder in die typischen Tuberkelbazillen umwandeln könnte.

Derjenige, der in dieser Hinsicht als erster arbeitete, war Fontès, der im Jahre 1910 das Filtrat tuberkulösen Eiters Meerschweinchen injizierte, die daraufhin geschwollene Leistendrüsen bekamen, ohne daß es gelang, Tuberkelbazillen nachzuweisen. Hierauf verimpfte er diese Drüsen, die also nur Granula enthielten, auf andere Tiere. Diese erkrankten an atypischer Lungentuberkulose. Daraufhin nahm Fontès an, daß Much'sche Granula Berkefeld-Kerzen passieren und bei Tieren atypische Tuberkulose hervorrufen können.

Kurz darauf von Philibert 1912 mit Porzellanfiltern durchgeführte Versuche von tuberkulösen Erkrankungen fielen negativ aus — und damit begann der Kampf um die Streitfrage: Gibt es eine filtrierbare, weiterzüchtbare Form des Tuberkelbazillus oder nicht?

Diese Frage legte dann die Beziehungen von

Ultravirus und Klinik

nahe, weil die Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Tuberkulose auf eine vollkommen neue Grundlage gestellt würde.

Dies Problem schien gelöst, als es Vaudremer 1923 gelang, aus den Filtraten, die Chamberland L 3 Kerzen passiert hatten, auf Kartoffelbouillon granulierte, polymorphe Formen zu züchten. Diese auf Petroff-Nährböden verimpft, ergaben wieder säurefeste Formen, die Drüsenvergrößerung mit teilweiser Verkäsung hervorriefen.

Auf diesen einzigartigen Erfolg hin setzte eine Unzahl von Kontrollversuchen in allen Ländern ein, deren Ergebnisse widerstreitend genug waren. Gibt es doch kaum einen Prozentsatz negativer oder positiver Ergebnisse, der nicht in dieser Reihe vertreten wäre.

Nur in einem blieben sich alle Arbeiten einig: Es gelang keinem, ähnlich Vaudremer, aus den Filtraten eine weiterzüchtbare Form zu gewinnen. An diesen Arbeiten waren die französischen Forscher am Institut Pasteur stark beteiligt. Dort wurde ja auch von Calmette, Lacomme und Valtis der Begriff „tuberkulöses Ultravirus" geprägt, als es ihnen gelang, an neun Leichen von totgeborenen Kindern von offen tuberkulösen Müttern, säurefeste Formen in den Drüsen nachzuweisen, die bei Verimpfung tuberkuloseähnliche Erscheinungen mit Bazillenbefund zeigten. Weiter in dieser Hinsicht angestellte Untersuchungen am Krankenbett, verbunden mit Experimenten der verschiedensten Art an Tieren, bestätigten scheinbar die ersten Beobachtungen der transplazentaren Übertragung der Tuberkulose durch das Ultravirus von Mutter zu Kind. Arbeiten vieler Forscher (Arloing und Dufourt, Couvelaire, Levy-Solal-Oumansky, Ninni, Salvat-Espasa) unterbauten die positiven Ergebnisse, gestützt auf klinische Untersuchungen und anschließende Sektionen.

Nun gab aber Löwenstein 1930 eine zwar auch umstrittene Methodik der Blutkultur an, die von dem Gesichtspunkt ausging, die

Tuberkelbazillen direkt aus der Nabelvene zu kultivieren, das heißt also mit anderen Worten: er wies die direkte Übertragung von Tuberkelbazillen von der Mutter auf das Kind nach. Hiermit stellte er sich in ziemlichen Gegensatz zu Calmette, der behauptet: die Bazillen selbst treten selten durch die Plazenta hindurch, das Virus dagegen oft. Weitere Nachprüfungen brachten keine Bestätigung seiner Versuche.

Und dann kommen Arbeiten von Bernard, Behr, Consoli, Leusden, Martinolli und Secchi, deren Versuchsergebnisse die diaplazentare Übertragung überhaupt ausschlossen. Secchi fütterte gravide Meerschweinchen mit Tuberkelbazillen: während die Muttertiere an generalisierter Tuberkulose zugrunde gingen, blieben die Foeten gesund. Übertragungen des Blutes der Foeten auf andere Muttertiere verlief ebenfalls ergebnislos.

In dieser Hinsicht ist ja dann auch die Stellungnahme des französischen Forschers Sergent beeindruckt, der, obwohl er selbst ein Anhänger der Lehre des filtrierbaren Virus ist, trotzdem erklärt, daß die antituberkulöse Vorbeugung nach der Geburt voll berechtigt sei.

Die gleiche strittige Frage bedeutete das Problem der Krankheitsübertragung durch die Muttermilch auf das Kind. Priboiano und Lacomme verimpften auf Meerschweinchen aseptisch entnommene Milch tuberkulöser Frauen, was Drüsenveränderungen hervorrief, wie sie vom tuberkulösen Ultravirus erzeugt werden sollen. Sie schlossen hieraus, daß Kinder post partum durch die Milch der Mutter infiziert werden können, selbst wenn letztere keine Zeichen einer aktiven Tuberkulose aufweist.

Gleiche Versuche führte Mondolfo aus, der mit dem Milchfiltrat tuberkulosegefährdeter Frauen nach Meerschweincheninjektionen säurefeste Stäbchen in den Drüsen feststellte, die er als Produkte des Ultravirus deutete. In ähnlicher Weise arbeiteten Gardenghi, Rossi, Trius, Bliznjanskya und Sacarevie.

Man versuchte nun auch auf anderen Krankheitsgebieten unklare Ätiologien mit Hilfe des vermuteten Ultravirus zu klären.

Nasta beschreibt so zwei Fälle: die serofibrinösen Exsudate eines Patienten mit Lungentuberkulose wurden nach Defibrinierung durch L 2-Kerzen filtriert und dann Meerschweinchen eingespritzt. Vor der Zubereitung waren mikroskopisch keine Tuberkel-

bazillen gefunden worden; in den Lymphdrüsen wurden säurefeste Stäbchen nachgewiesen, die vom Verfasser als typisch für das Vorhandensein eines Ultravirus angesehen wurden. Oder Jonesco injizierte das Filtrat eines Pleuraergusses eines Tuberkulosekranken einem Meerschweinchen und stellte ein positives Ergebnis fest. Ein gleiches Resultat erzielten Lesbougries und Verge, als sie filtrierte tuberkulose Exsudate von Hunden Meerschweinchen einverleibten. Sie konnten in den Drüsen säurefeste Bazillen nachweisen. Guardabassi tritt sogar ein für Beziehungen zwischen Lymphogranulomatose und Ultravirus. Cachera-Ravaut scheint bei Lichen scrofulusorum das Ultravirus im Blute dadurch bewiesen zu sein, daß ein von Vaudremer eingespritztes tuberkulöses Antigen allmählich Besserung und dann Heilung bringt. Verimpfung des Patientenblutes auf Meerschweinchen gibt nach der dritten Passage säurefeste Stäbchen. Ein ähnlicher Fall mit Psoriasis wird vom gleichen Autor beschrieben.

Nélis findet, wie Natal, positive Resultate am Tier nach Injektion von Urinfiltrat eines Nierentuberkulösen. Ravaut, Valtis, van Deinse weisen auf den Zusammenhang von Tuberkuliden mit dem Ultravirus hin, im Gegensatz zum Lupus, der durch Tuberkelbazillen hervorgerufen werde. Gaspar findet die für das Ultravirus angegebenen Veränderungen, indem er

1. das Filtrat von Ascitesflüssigkeit eines an Lebercirrhose Erkrankten und

2. das Filtrat des Knoteninhaltes, der bei einem Erythema nodosum entstanden ist, Meerschweinchen einspritzt. Ebenso stellt Saënz diese positiven Erscheinungen fest nach Injektion von Hydrocelenflüssigkeit auf Meerschweinchen.

Brindeau benutzt zur Einspritzung den Liquor eines sechsmonatlichen Foetus.

Wenn schon die Experimentergebnisse der einzelnen Autoren so große Unterschiede aufweisen, so ist es nicht verwunderlich, wenn auch die Anschauungen über die

Natur dieses Virus

nicht übereinstimmen. Calmette stellte nach Prüfung der vielumstrittenen Feststellungen von Vaudremer und Gianucci mittels

eigener Filtrations-, Kultur- und Impfversuche folgendes Entwicklungsschema des Tuberkelbazillus auf:

1. submikroskopische Stäubchen (Ultravirus),
2. nicht die Filterkerzen passierende Much'sche Granulationen,
3. atypische, säurefeste, nicht weiterzüchtbare Stäbchen,
4. typische Koch'sche Stäbchen.

Während nun Bier glaubt, daß, soweit nicht schon Einwendungen gegen die Untersuchungen und die aus ihnen gezogenen Schlüsse zu machen sind, nicht Ultravirus („Keimstaub") filtriert worden ist, sondern daß es sich wahrscheinlich um einzelne „Splitter" von Tuberkelbazillen handle, die zufällig durch die Kerzen gegangen sind. Diese „Splitter" stellen in ihrer Lebensfähigkeit geschädigte Tuberkelbazillen dar; sie waren vielfach imstande, pathologisch-anatomische Veränderungen zu erzeugen, gelegentlich auch zu mehr oder weniger virulenten Stäbchen auszuwachsen. Doch sollen sie unmittelbar keine typische Impftuberkulose erzeugen, wie sie durch unbeeinträchtigte Tuberkelstäbchen hervorgebracht wird. Diese gleiche Ansicht wurde bereits in den Arbeiten von Schmidt-Lange dargelegt.

Wenn es nun bis jetzt noch nicht möglich ist, über das Tuberkulosevirus etwas Genaues zu sagen, vielleicht ist es dann von Interesse, andere Virusarten, von denen wir wenigstens etwas Sicheres wissen, vergleichend kurz zu beleuchten. Hier ist die Zusammenstellung und Arbeit von Herzberg zu nennen. Er beschreibt drei Methoden, nach denen heutzutage die Virusgröße (ziemlich übereinstimmend sogar) mit Ultraviolettphotographie (Barnard), Zentrifuge (Bechhold) und Ultrafiltration (Elford) bestimmt wird. Als Vergleichswert zu den gefundenen Zahlen dient als Beispiel Staphylococcus mit 800 $\mu\mu$ oder Hämoglobinmolekül 3—5 $\mu\mu$. Die gefundenen Virusgrößen betragen beispielsweise: Variola-Vaccine 125—170 $\mu\mu$, Hühnerpest 60—110 $\mu\mu$. Da diese Größe in das Gebiet der kolloidalen Körperchen fällt, so war es natürlich, daß man an diesen erhobene Befunde, auch für jene geltend machte (wie Adsorption, Tyndall-Phänomen usw.). Daß diese Folgerung richtig ist, läßt sich durch die erfolgreiche Immunisierung bei Geflügelpest mit Aluminiumhydroxydadsorbaten beweisen. Mittels der Elektrophorese ließ sich — und dies ist nun wieder direkt am Virus beobachtet — eine Wanderung zur Anode nachweisen. Ein Vorgang,

mit dessen Hilfe es gelingt, auch verschwindend geringe Mengen durch diese Art Anreicherung zur Darstellung zu bringen. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit den Arbeiten von Plotz (siehe unten).

Um nun die Wirkung des, in seiner Pathogenität angeblich dem Tuberkelbazillus gegenüber stark verminderten Ultravirus zu erhöhen, hat man die verschiedensten Versuche angestellt. Einige Forscher glaubten, die Angriffspunkte für das Virus am günstigsten zu legen, wenn sie ihre Filtrate in freigelegte Drüsen injizierten (Ninni), andere wiederum in vorher gequetschte Drüsen (Bloch). Wieder andere meinten, für das Virus geeignete Bedingungen schaffen zu können, wenn sie dem Tierkörper besondere Stoffe zuführten, in ihrer Idee anlehnend an die Veröffentlichungen von Valtis und van Deinse, die mitteilten, daß Azetonextrakt aus Tuberkelbazillen wesentliche Virulenzsteigerung hervorrufe. So arbeitend, fand Boer, daß in seinen Versuchen nur die mit Azetonextrakt zusätzlich gespritzten Tiere an typischer Tuberkulose erkrankten, die anderen Tiere aber nicht. Boer weist besonders darauf hin, daß die nur mit Extrakt behandelten Tiere keinerlei Erscheinungen zeigten. Mit Kalziumeinspritzungen erhöhte Bentabol in ähnlicher Weise die Schnelligkeit des Eintritts der Erscheinungen von Filtratinjektionen.

Auf diesem Gebiete angestellte Kontrollversuche brachten aber starke Abweichungen von den ersten Resultaten, so daß man nun von einer besonderen Beschaffenheit des Azetonextraktes sprach, wenn man Erfolge erzielen wollte. Nach einer mündlichen Mitteilung von van Deinse sind im Institut Pasteur bei den einschlägigen Versuchen an Meerschweinchen zweifellos Irrtümer unterlaufen.

Zur Technik der Filtration.

Wohl in der Hauptsache wurden zu den Filtrationsversuchen Kerzen aus hart gebranntem Porzellan (Chamberland) oder Ton (Reichelfilter) oder Infusorienerde (Berkefeld) verwendet. Das heißt also, es wurde ein Material gebraucht, bei dem man, schon wegen seiner strukturellen Festigkeit, gezwungen war, eine relativ dicke Schicht zu nehmen, um eine entsprechende Filterwirkung, das ist hier fast gleich Adsorptionswirkung, hervorzurufen. Je dicker nun aber das Filter, desto schwieriger ist sein maximaler Porendurchmesser zu

bestimmen. Ferner zeigt es sich wiederholt, daß nach längeren Durchlaufzeiten die Adsorptionswirkung sich verringerte und die Filter durchlässig wurden. Die Porengrößen der meist verwendeten Chamberland L2-Kerze bewegt sich um 2 Mikron, diejenige der Berkefeld N angeblich um 3 Mikron (Manegold). Demgegenüber gibt Eastword die Größe der Tuberkelbazillen im Gewebe mit 0,5—8 μ und in Kultur mit 0,5—4 μ an. Um dieses Größenverhältnis zwischen Filtrans und Porendurchmesser vorteilhaft zu gestalten, versuchte schon 1904 Malfitano und Duclaux Kollodiummembranen zur Filtration heranzuziehen. Die bei diesen Membranen entstehenden Porenweiten werden bis zu mehreren $\mu\mu$ angegeben (Lewis). Sanarelli nahm sich dieser Methode, nachdem sie lange unbeachtet geblieben war, wieder in erhöhtem Maße, neben anderen Forschern, an. Zur Herstellung benutzte er ein Gemisch von Alkohol, Äther und Kollodiumwolle im Verhältnis 75 zu 21 zu 4.

Bei seinen Versuchen befestigte Sanarelli die Säckchen an bodenlosen Ampullen mittels Seidenfaden und Mastix, füllte Tuberkelbazillenkultur auf Sautonnährboden ein, schmolz die Ampullen zu und versenkte sie in die Bauchhöhle des Meerschweinchens. Es wird also der Filtrationsprozeß in das Tier verlegt, indem durch die Membran das Virus passieren und sich in dem Tier entwickeln soll. In späteren Versuchen waren die Säckchen zweiwandig. Das Innere enthielt die Kultur, außen befand sich Nährlösung nach Sauton, die sich für die Entwicklung von Virus eignen soll.

Diese Versuchsanordnung mit den feinstporigen Membranen erhielt erhöhte Bedeutung, als verschiedene Forscher, unter anderen Flu, Doerr und Gold nachwiesen, daß zu einer Infektion mit Tuberkulose schon die Wirkung eines einzigen überimpften Tuberkelbazillus genügte. Verfasser berichten über Versuche, bei denen sie mittels des Mikromanipulators einzelne Stäbchen isolierten, und diese, auf Meerschweinchen verimpft, Prozesse hervorriefen, die mit der sogenannten Virustuberkulose übereinstimmten. Der Verlauf könne äußerst chronisch sein. Flu verimpfte auch isolierte Much'sche Granula und stellte dabei negative Ergebnisse fest. Er kommt daher zu dem Schluß, daß bei positiven Filtrationsversuchen stets Stäbchen das Filter passiert hätten, wenn auch in geringster Menge, die dann eben nicht mehr nachgewiesen werden können. Wohl das gleiche, wenn auch von anderen Ge-

sichtspunkten ausgehend, zeigt Plotz in seinen Arbeiten. Er wies durch Elektrophorese in vielen Filtrationen durch eine Wanderung der kleinsten Teilchen an die Anode nach, daß besonders Chamberland L 2, aber auch L 3, teilweise doch noch einige Tuberkelbazillen durchlassen. Meist nur sehr wenige, 15 in 20 ccm, aber gerade diese kleine Menge würde ja erklären, warum die Ergebnisse der gleichen Forscher so verschieden ausfallen, bzw. manche erst bei so hohen Injektionsdosen positive Ergebnisse erzielten. Wenn Plotz keine Stäbchen im Filtrat nachweisen konnte, so gab es (für ihn selbstverständlich) auch keine Erscheinungen am Tier. Beneden weist auf die Pathogenität einer äußerst geringen Tuberkelbazillenzahl hin, indem er noch bei Verdünnungen von $^1/_{1000000}$ mg positive Ergebnisse erzielt. Zusammenfassendes siehe bei Schmidt-Lange.

Eigene Versuche.

Als Ausgangsmaterial für die Versuche wurden Kulturen benützt, die einerseits aus den Sputa von Offentuberkulösen aus der hiesigen Klinik hergestellt wurden, andererseits aus tuberkulösen Drüsen von Rindern. In allen Fällen ließen sich in den Ausstrichpräparaten durch einfache mikroskopische Untersuchung leicht Tuberkelbazillen feststellen. Zur Anlage dieser Kulturen wurde das übliche H_2SO_4, beziehungsweise Antiforminverfahren benutzt. Zur Züchtung wurde Malachitgrün-Ei-Nährboden nach Petragnani verwendet und von diesen auf die von Proskauer und Beck angegebene Nährflüssigkeit Nr. 22 übertragen, welche sich durch Eiweißfreiheit von den meisten anderen Nährflüssigkeiten unterscheidet.

Um die Pathogenität jeder Kultur zu prüfen, wurden steigende Verdünnungen bis 0,0001 mg, das einer Verdünnung von 1:10000000 entspricht, hergestellt. Sämtliche Tiere, die, wie alle, subcutan in die linke Leistenbeuge injiziert wurden, zeigten binnen 14 Tagen geschwollene Drüsen und nach 29 Tagen auf dem Seziertisch eine klassische Drüsen- und Organtuberkulose, ebenso Primäraffekt.

Um zugleich festzustellen, inwieweit ich mir von der kulturellen Nachweismethode Erfolg versprechen könnte, kamen je zwei Ösen der Verdünnungen auf Petragnani-Nährboden, der ein Wachstum bis zu 10^{-5} zeigte. Bei geringeren Mengen waren die Ergebnisse schwankend.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der einzelnen Kulturen gestaltete sich außerordentlich verschieden. Sie betrug zwischen 2—7 Wochen, wobei die Menge der in den Sputa vorhandenen Tuberkelbazillen keinerlei Rolle spielte.

Von diesen Kulturen wurden einige Ösen Material, verdünnt mit mehreren Kubikzentimetern physiologischer Kochsalzlösung in einer Flasche eine Stunde mit Glasperlen zusammengeschüttelt. Daraufhin wurden als Testbakterien zwei Ösen 24stündiger Prodigiosuskultur zugesetzt und weitere zehn Minuten geschüttelt. Übrigens gibt Elford die Größe dieses Kontrollbakteriums mit ungefähr 0,75 μ an. Hiermit übereinstimmend zeigte sich in den Versuchen bei 0,75 μ Porenweite der verwendeten Membranfilter absolute Dichtigkeit, bei über 1,0 μ stets Prodigiosusdurchtritt. Da das mikroskopische Bild neben zahlreichen feinverteilten Stäbchen immer noch stärkere Anhäufungen von Bazillen zeigte, so wurde vor dem eigentlichen Versuch mit Filterpapier vorfiltriert. Das entstandene Filtrat zeigte im Mikroskop immer noch 4—5 Stäbchen pro Gesichtsfeld.

Die filtrierte Menge schwankte zwischen 15 und 25 ccm und wurde stets restlos verbraucht, sei es zur Injektion oder zur Beimpfung von Nährböden. So konnte jedes eventuell durchpassierte Teilchen erfaßt werden.

Als Filtrationsapparat wurde der von Grabar gebraucht, der einem von Schmidt-Lange beschriebenen Abnahmeapparat aufgesetzt wurde. Dieser letztere gestattete, neben dem Vorteil des leichten Sterilisierens und Reinigens, das Filtrat fraktioniert abzunehmen, ohne den Filtrationsvorgang zu unterbrechen. Somit war die Gefahr der Verunreinigung während des Versuches ausgeschlossen.

1. Versuche mit Membranfiltern.

Als Filtermaterial wurden zur ersten Versuchsreihe (siehe Tabelle 1) Membranfilter der Membranfiltergesellschaft Göttingen benutzt (System Zsigmondy-Bachmann). Für jeden Versuch wurde eine neue Membran zur Anwendung gebracht. Die Membranen selbst sind glatt, aus Gallerte hergestellt und mit einer Gerüstsubstanz aus Zelluloseestern versehen. Sie unterscheiden sich grundsätzlich von den Filterkerzen dadurch, daß sie nicht mit Adsorptionswirkung, sondern

größtenteils durch Siebwirkung arbeiten. Es kommt also bei den Filterversuchen eigentlich auf die erste Filtratentnahme an, weil hier die Durchlässigkeit am größten ist, im Gegensatz zu den Kerzen. So spielt bei diesen Membranfiltern eine längere Durchlaufzeit eine wesentlich geringere Rolle.

Die Filter kommen gewöhnlich auf mittlere Porenweite geeicht in den Handel, werden aber auch auf Maximalporenweite geprüft, hergestellt. Der Wert dieser letzteren beträgt über das Zehnfache mehr; das heißt, ein Filter mit 0,1 μ mittlerer Porenweite kann 0,5 ja 1 μ und darüber Maximalporenweite enthalten. Die Prüfung dieser Membranen geschieht mittels Kapillarkraft des Wassers (Bechhold, später Einstein und Mühsam, Manegold). Auf diese Werte hin beziehe ich den positiven Ausfall von Versuch 6 und 7, in dem auf mittlere Werte geeichte Filter verwendet wurden, im Gegensatz zu allen anderen Versuchen (siehe weiter unten).

Die Membranen werden steril verpackt von der Firma geliefert, in einer einprozentigen Formalinlösung aufbewahrt und vor dem Versuch einige Tage mit Aqua destillata ausgewaschen.

Verwendet wurden die Porengrößen 0,5—3,0 μ, wobei eine Durchlässigkeit ab 1,0—1,5 μ festgestellt wurde. Unter 1,0 μ waren alle Filter dicht (Ausnahme siehe unten). War die Porenweite größer als 1,0 μ, dann zeigten alle Filtrate bei Tierinjektion typische Impftuberkulose.

Von den einzelnen entnommenen Filtratportionen wurde je 1 ccm auf Nr. 22, zwei Ösen auf Petragnani-Nährböden gebracht. Für Prodigiosusnachweis wurde Traubenzuckeragar und Traubenzuckerbrühe beimpft.

Die Filtrationsdauer war je nach Durchlaufgeschwindigkeit schwankend zwischen 15—40 Minuten.

Filtrationsunterdruck, ebenfalls nach der Durchlaufgeschwindigkeit eingestellt, bewegte sich zwischen 30—200 mm Hg Niveaudifferenz, gemessen an einem angeschlossenen, offenen U-Rohrmanometer.

2. Versuche mit Kollodiumsäckchen.

Die zweite Serie wurde mit 34 Säckchen aus einer Kollodiummembran durchgeführt. Die Versuchsanordnung war folgende: an ein unten abgeschnittenes Reagenzröhrchen wurde eines dieser Säckchen (Näheres

siehe unten) mit Kollodium angeklebt, das Innere des Röhrchens mit Nährflüssigkeit Nr. 22 beschickt und mit zwei Ösen eines rasch wachsenden Stammes beimpft. Dieses so behandelte Säckchen tauchte daraufhin in einen mit Nr. 22 gefüllten Kolben, und zwar so, daß beide Oberflächen innen im Röhrchen und außen im Kolben spiegelgleich waren. Selbstverständlich waren die beiden Flüssigkeitsoberflächen von der Membran getrennt und nicht etwa so hochstehend, daß das Reagenzglas als Trennungswand gedient hätte. Diese Kulturen standen drei bis vier Wochen bei 37 Grad Celsius im Brutschrank. Von der außen liegenden Flüssigkeit wurden dann 10—15 ccm Tieren subcutan injiziert. Ferner wurde, um die Virulenz und die Lebensfähigkeit der im Röhrchen befindlichen Tuberkelbazillen zu beweisen, der Inhalt des Glases auf das Einhunderttausendfache verdünnt und Meerschweinchen eingespritzt. Alle diese Tiere zeigten nach 24 bis 32 Tagen eine, wenn auch in ihrer Lokalisation wie Stärke schwankende, typische Tuberkuloseinfektion mit Primäraffekt, mehr oder weniger verkästen Drüsen und typischen Befunden in den Organen, in denen säurefeste Stäbchen nachzuweisen waren. Außerdem wurden je zwei Ösen aus dem Inhalt auf Nr. 22 verimpft, die in allen Fällen weiterwuchsen, während die Impfung der Filtrattiere stets negativ verlief, wie später gezeigt wird.

Bei der

Herstellung der Säckchen

arbeitete ich nach der Methode von Sanarelli und Alessandrini. Nach anfänglichen technischen Schwierigkeiten, insbesondere einer blasenfreien Herstellung der Säckchen, gelang die Fertigstellung gut. Ungefähr so wurde vorgegangen: ein Reagenzrohr wird dreimal in flüssiges Paraffin, das einen besonders niedrigen Schmelzpunkt hat, getaucht. Nach dem Trocknen kommen die mit Paraffinschicht überzogenen Röhrchen mit der Kollodiummasse in Berührung. Unter fortwährendem Drehen verdunstet der Äther und läßt eine allmählich erstarrende Hülle zurück, die zur vollständigen Koagulation in Wasser getaucht wurde. Nach diesem Vorgang in Xylol gebracht, löst sich das Paraffin in wenigen Stunden und das Säckchen kann gut von dem Reagenzglas abgezogen werden.

In der Sterilisation hielt ich mich ebenfalls an die von Sanarelli angegebene Methode.

Prüfung der Dichtigkeit.

Großer Wert war selbstverständlich auf die Dichtigkeitsprüfung zu legen. Vor dem Versuch wurden die Säckchen mit Wasser gefüllt und aufgehängt. Wenn sich innerhalb ganz kurzer Zeit Tropfenbildung zeigte, so wurde das Säckchen nicht benutzt. Nach den Versuchen diente Methylenblau zur Prüfung. Da man die Farbstoffreste nicht aus den Säckchen entfernen kann, war diese Prüfart vor den Versuchen ungeeignet. Es zeigte sich nun manchmal, daß die Säckchen bei einer Flüssigkeitssäule von 5 cm Höhe keinen Farbstoff hindurchließen, daß aber bei einer Mehrbelastung auf 25 cm Flüssigkeitshöhe im Laufe mehrerer Stunden Verfärbung der Kontrollflüssigkeit eintrat, ein Vorgang, der sich durch feinste Gas- (Luft)bläschen, die sich vor die Poren stellen und erst erhöhtem Druck weichen, erklären läßt. Selbstverständlich wurden die Nährflüssigkeiten aus Säckchen, die obengenannte Erscheinungen zeigten, von der Versuchsreihe entfernt, bzw. fanden sie auch nach erfolgter Injektion keine Aufzählung in der Tabelle 2. Die mit eben genannten Filtraten gespritzten Tiere zeigten deutlich klassische Tuberkulose. Bei den anderen mit den 34 Filtraten geimpften Tieren zeigte sich keine für eine pathologische Einwirkung sprechende Veränderung.

3. Versuche mit eingenähten Ampullen.

Wiederum nach Angaben von Sanarelli wurden sieben Tieren 2 ccm fassende Ampullen eingenäht. Ihr Boden war abgefeilt und statt dessen eine Kollodiummembran befestigt worden. Im Inneren befanden sich 2 ccm einer hochvirulenten Tuberkelbazillenkultur, deren Pathogenität vorher unter Beweis gestellt worden war. Nach der Sektion wurde der Ampulleninhalt auf weitere Tiere verimpft, die an typischer Impftuberkulose erkrankten.

Die Dichtigkeitsprüfung der Ampullen wurde in Anlehnung an Sanarelli mikroskopisch vorgenommen. Das heißt Ampulleninhalt wurde auf Leukozytenanwesenheit untersucht, die ja bei dem geringsten Defekt der Säckchen anwesend gewesen wären. Keines der Tiere, denen Ampullen eingenäht worden waren, zeigten irgendwelche pathologischen Veränderungen.

4. Durchwachsungsversuche mit Membranfiltern.

Ein dreiteiliger Apparat, nach Art eines Dyalisators, wird mit zwei Membranfiltern von der Porenweite maximal 0,5 und 1,0 μ so versehen, daß sich in der Mitte zwischen den zwei Filtern auf Nährflüssigkeit Nr. 22 schwimmende Kultur befindet. Die Außenseite der Filter wird von der gleichen Nährflüssigkeit bespült. Dieser Apparat wird 1, 2 und 3 Monate der Brutschranktemperatur ausgesetzt. Anschließend wurden die äußeren Flüssigkeiten Meerschweinchen injiziert. Auch hier kam es nur zu negativen Ergebnissen.

Die Resultate.

Im ganzen wurden elf Kulturen mit 175 Meerschweinchen verarbeitet. Die Resultate (meist aus den Tabellen ersichtlich) sollen hier zusammengefaßt werden:

1. Sämtliche Kontrolltiere zeigten auf dem Seziertisch ausgesprochen tuberkulöse Drüsen- und Organveränderungen mit positivem Bazillenbefund. Hierbei sei erwähnt, daß mit den Kulturen der Versuche 7, 9, 16 Verdünnungen des Filtrans bis zu $1:10^{-8}$ eingeimpft, noch tuberkulöse Veränderungen hervorbrachten. Die Tiere zeigten alle Ulzerationen an der Injektionsstelle.

2. Die mit Filtrat injizierten Tiere zeigten alle mit wenigen Ausnahmen, die unten gesondert besprochen werden sollen, einen normalen Zustand. Sie erhöhten ihr Gewicht meist beträchtlich und mußten zur Feststellung des anatomischen Befundes getötet werden. Die Sektion zeigte von geringfügigen Schwellungen einzelner lokaler Lymphdrüsen nicht das Bild der sogenannten typischen Ultravirustuberkulose der Meerschweinchen. Von zahlreichen Organen wurden Quetschpräparate hergestellt, die im mikroskopischen Bild negative Ergebnisse zeigten. Das gleiche ergaben die Passageübertragungen auf neue Meerschweinchen, die ein- und mehrgliedrig durchgeführt wurden.

3. Nun die Tiere, die positive Reaktionen zeigten: (Versuch 6, 7, 20, 27, 30, 31, 32, 33, Tab. 1). Hier kann, alle Fälle zusammengefaßt, folgendes gesagt werden: Es handelte sich, wie die Sektion zeigte, stets um Bilder einer klassischen Impftuberkulose mit positivem Bazillenbefund; ferner hatten die Tiere eine mehr oder weniger große Ge-

wichtsabnahme zu verzeichnen. Aus den tuberkulösen Organen ließen sich, wie Kontrollversuche zeigten, Tuberkelbazillen auf Petragnani-Nährböden züchten. Ferner zeigten die auf Nährböden ausgegossenen Filtratkontrollen mindestens einmal in jedem Versuch positives Wachstum und bewiesen somit auch, daß Tuberkelbazillen die Filter passiert hatten. Die beigefügten Kontrollbakterien (Prodigiosus) wiesen in jedem Versuch durch ihr Wachstum auf den Filtratkontrollen auch vergrößerte Durchlässigkeit der Filtratmembranen hin.

In Versuch 6 und 7 nun, Tier Nr. 530, 185, 548, wurden die Filtrationen mit Membranfiltern durchgeführt, die nur auf Mittelwert und nicht maximale Porenweite geprüft waren, hier können also, wie oben gesagt, Porengrößen bis zu 2,0 und 3,0 μ vorkommen.

Bei Versuch 20, 27, 30, 31, 32, 33 wurden absichtlich Filter von größerer Porenweite benutzt, um eine ungefähre Durchlässigkeitsgrenze der Membranfilter für Tuberkelbazillen zu finden, die ich auf Grund der Versuche zwischen 1,0 und 1,5 μ angeben kann.

Sämtliche Tiere dieser Versuchsreihe (mit Ausnahme Nr. 488 bei einer 3-μ-Filtration) zeigten das Fehlen eines Primäraffektes, ein Vorkommen, auf das besonders Schmidt-Lange hinweist. Tier Nr. 561 und 426, die unter kachektischen Erscheinungen zugrunde gingen, zeigten eine beidseitige Lappenpneumonie: als Erreger wuchsen bei der Kontrolle Pneumokokken. Das Parallelkontrolltier zeigte keinerlei Erscheinungen.

Endergebnis:

Das von Calmette behauptete Ultravirus ließ sich in keinem Falle beobachten. Die Technik der Filtration bringt es mit sich, daß einzelne, kleine Formen gelegentlich durch die Filter hindurchgehen können.

Literatur-Verzeichnis

Arloing-Dufourt, Revue der Tbc., IV, s. **2**, 141 (1934), ref. Zbl. für Tbcforsch. **40**, 461 (1934). — Behr, Beitrag zur Klinik **88**, 63 (1936). — Beneden, C. r. Soc. Biol., Paris **109**, 52–54 (1932), ref. Zbl. Tbcf. **36**, 695 (1932). — Bentabol, Revista Tbc. **21**, 209 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **40**, 599 (1934). — Bettini, Giorn. veneto Sci. med. **5**, 261—272 (1931), ref. Zbl. Tbcf. **36**, 70 (1932). — Bier, Rev. Assoc. Paulista Med. **6**, 3, 115–146 (1935), ref. Zbl. Hyg. **120**, 66 (1936). — Boer, Meded. uit het Institut v. Praev. Geneesk (1934), 108 und 117, ref. Zbl. Hyg. **120**, 66 (1936). — Bonciani, G. Lotta Tbc. **3**, 146—162 (1932), ref. Zbl. Tbcf. **37**, 207 (1932). — Brindeau, Zbl. Bact., I, ref. **99**, 17 (1930). — Cachera-Ravaut, Bull. soc. Franc. Dermat. **41**, Nr. 130 (1934), ref. Zbl. Tbc. **41**, 225 (1935). — Calmette, ref. Zbl. ges. Hyg. **14**, 591 (1927), — ref. Zbl. Bact. **93**, 297 (1929), — Zbl. Bact. **96**, 351 (1930), — Ztsch. Tbc. **64**, 38—42 (1932), ref. Zbl. Tbcf. **37**, 44 (1932), — Annalen Tomarkin-Fornd **2**, 43—51 (1932), ref. Zbl. Tbcf. **37**, 763 (1932), — ges. Bakteriol. **120**, 66 (1936). — Consoli, Zbl. Bact. **96**, 352 (1930). — von Deinse, C. r. Soc. Biol., Paris **107**, 1058 bis 1060 (1931), ref. Zbl. Tbcf. **36**, 236 (1932), — Bull. Soc. méd., Paris, III, **49**, 474—479 (1933). — Dufourt, C. r. soc. Biol., Paris **115**, 1687—88 (1934), — Presse med. (1934), II, (1922—1923), ref. Zbl. Tbcf. **42**, 195 (1935). — Einstein und Mühsam, Kolle-Uhlenhut V_2, 851 (1929). — Eiselt, Cas. lék. ces. (1935), 533, ref. Zbl. Hyg. **119**, 234 (1935). — Elford, Transactions of the Faraday Society, Nr. 196, vol. 33, Part. 8. Aug. 1937. — Flu, Mtschr. Kindergeneesk, **4**, 385—402 (1935), ref. Zbl. Tbcf. **43**, 196 (1936). — Fonseca, ref. Zbl. Tbcf **41**, 67 (1935). — Fontès, Paris, Masson u. Cerup 1932, ref. Zbl. Tbcf. **38**, 657 (1933). — Gardenghi, Boll. soc. ital. Biol. sper. **3**, 695 (1928). — Gaspar, Revue de la Tbc., III, s. **13**, 299—307 (1932). — Guardabassi, Ann. Fac. Méd. Pérugia **31**, Pt. 2, 113—156 (1931). — Hauduroy, Presse méd. 227 (1926). — Herzberg, Klin. Wchschr. (136), II, 1665–1669, ref. Zbl. Tbcf. **46**, 172 (1937). — Hübschmann, ref. Zbl. Bakt. **96**, 352 (1930). — Jonesco, ref. Zbl. Bakt. **90**, 452 (1928). — Kolle-Kraus-Uhlenhut, Handb. d. path. Mikroorg., Bd. 5, 628 (1928), Bd. IX, 841, 848, Bd. X, 346. — Lesbouglies u. Verges, ref. Zbl. ges. Hyg. **17**, 37 (1928). — Leusden, ref. Zbl. Hyg. **21**, 722 (1930). — Levin, Nord. med. Tidsker (1932), 1003–1007, ref. Zbl. Tbcf. **38**, 659 (1933). — Lewis, Proc. Soc. exper. Biol. **32**, 645–647 (1935), ref. Zbl. Tbcf. **42**, 479 (1935). — Loewenstein, Beitrag z. Klin. d. Tbc. **87**, 57—63 (1935). — Malfitano u. Duclaux, Compt. rend. Paris **139**, 1221 (1904). — Manegold, Kolloidzeitschrift: Über Kapillarsyst. **78**, Heft 2 (1937), Heft 3 (1937), Der Papierfabrikant, Heft 35, 321—324, 333, 336 (1937). — Mondolfo, Boll. Ist. sieroter. mila **14**, 470—474 (1935), ref. Zbl. für Tbcf. **43**, 197 (1936). — Nasta, C. r. Soc. Biol. **96**, 591 (1927), ref. Zbl. Hyg. **15**, 315 (1927). — Natale, ref. Zbl. Bact. **86**, 495 (1927).

— Nègre, Valtis u. Saënz, C. r. Soc. Biol., Paris **107**, 942—943 (1931), ref. Zbl. Tbcf. **36**, 329 (1932), — Cr. r. Soc. Biol., Paris **114**, 438—439 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **40**, 472 (1935). — Nélis, ref. Zbl. Bact. **86**, 495 (1927). — Nocard, Handbuch der Lebensmittelchemie, S. 47. — Ninni, Pothologica **25**, 221—237 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **39**, 70 (1933), — Ann. Inst. Pasteur **50**, 504—538 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **39**, 189 (1933). — Petragnani, Atti Accad. Fisiocritici Sicua X, s. **6**, 536—540 (1932), ref. Zbl. Tbcf. **37**, 45 (1932). — Plotz, C. r. Acad. Sci. **199**, 387—389 (1934), ref. Zbl. Hyg. **119**, 237 (1935), — Presse méd. (1935), 1428—1430, ref. Zbl. Hyg. **120**, 513 (1936). — Priboiano, ref. Zbl. Bakt. **95**, 60 (1929). — Proskauer u. Beck, ref. Zbl. Hyg. **18**, 141—147 (1894). — Ravaut, Bull. soc. franc. Dermat. **41**, Nr. 1, 393—396 (1934), ref. Zbl. Tbcf. **41**, 254 (1935). — Rossi, ref. Zbl. Bakt. **92**, 111 (1929). — Saënz, ref. Zbl. Bakt. **95**, 59 (1929). — Salvasat-Espasa, ref. Zbl. Tbcf. **45**, 452 (1937). — Sanarelli u. Alessandrini, Ann. Igiene **41**, 305—308 (1931), und 377—380, ref. Zbl. Tbcf. **36** (1932), — Ann. Igiene **42**, 129—161 (1932), ref. Zbl. Tbcf. **37**, 350 (1932), — Ann. de l'Inst. Pasteur **48**, 144—178 (1932), — Verh. intern. Kongr. vergl. Path. **2**, 312—318 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **38**, 58 (1933), — Ann. Inst. Past. **50**, 167—221 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **38**, 659 (1933), — Ann. Inst. Past. **54**, 676—696 (1935), ref. Zbl. Tbcf. **43**, 617 (1936). — Schmidt-Lange, Z. Hyg. **112**, 95 bis 133 (1931), ref. Zbl. Tbcf. **35**, 352—353 (1931), — Z. Hyg. **113**, 90—112 (1931), ref. Zbl. Tbcf. **36**, 394 (1932), — Archiv f. Hyg. u. Bakt., Bd. **114**, Heft 5 (1935). — Secchi, Boll. Poliambul. Ronzoni **7**, 341—349 (1933), ref. Zbl. Tbcf. **39**, 482 (1933), — Studi clin. e soc. Fisiol. **4**, 182—193 (1935), ref. Zbl. Tbcf. **43**, 474 (1936). — Sergent, ref. Zbl. Tbcf. **39**, 482 (1933), — Zbl. Tbcf. **45**, 452 (1937). — Täufel, Handb. d. Lebensmittelchemie, Bd. III, S. 47. — Trius, Bliznjanskaja u. Lazarevic, ref. Zbl. Tbcf. **12**, 21—29 (1934). — Valtis, Nederl. Tijdschr. Hyg. **8**, 269—291 (1934), ref. Zbl. Tbcf. **40**, 598 (1935), — Leeuvenhoek **1**, 27—37 (1934), ref. Zbl. Tbcf. **41**, 181 (1935), — Presse méd. (1935), I, 323 bis 325, ref. Zbl. Tbcf. **42**, 478 (1935). — Vaudremer, Presse méd. (1926), 583, — Beitr. Klin. Tbc. **77**, 16—38 (1931), ref. Zbl. Tbcf. **35**, 507 (1931).

Ampullenversuche. Tabelle 3.

Nr.	Filtriertes Material	Filterart	Dauer	Operiertes Tier Nr.	Operationsart	Gewichts-Differenz	Sterilität der Ampulle	Sektionsergebnis	Tbc. Auf Tbc-bazillen untersucht	Inhalt der Amp. verimpft auf Tier Nr.	Organe verimpft auf Nr.
1	Klingstrong Sputum Kultur auf Nr. 22	Kollodium Säckchen	42 Tage	402 x	i. p.	− 30	−	⊖ Verwachsungen um die Ampulle	Mi. ⊖ Ld. ⊖	423 270 g	274 310 g
2	„	„	„	425 x	„	− 50	−	⊖ Ampulle verwachsen	Mi. ⊖ Ld. ⊖	531 260 g	845
3	„	„	„	449 x	„	+ 20	+	„	Mi. ⊖ Ld. ⊖	591 23 g	255 300 g
4	„	„	„	450 x	„	+ 20	+	Mi. vergrößert	Mi. ⊖ Td. ⊖ Ld. ⊖	579	843 270 g
5	Gosser Sputum Kultur auf Nr. 22	„	18 Tage	486 x	„	− 90	−	Mi. vergrößert Le. „ Drüsen „	Mi. Stäbchen Le. „ r. Ld. „ l. Ld. „	829	
6	„	„	„	484 x	„	+ 10	−	⊖ Ld. w. v.	Mi. ⊖ Td. ⊖	824	580
7	„	„	„	485 x	„	+ 30	−	⊖	Mi. ⊖ Td. ⊖	839	870

Lebenslauf.

Am 28. Januar 1914 wurde ich zu Essen (Ruhr) als Sohn des Diplomingenieurs Hans Höller und seiner Ehefrau Maria geb. Rosoly geboren. Nach vier Klassen Volksschule besuchte ich zuerst in Nürnberg, dann die restlichen sieben Jahre in München das Alte Realgymnasium, das ich im April 1933 absolvierte. Anschließend diente ich ein halbes Jahr im Werkhalbjahr des freiwilligen Arbeitsdienstes. Im November 1933 begann ich das Medizinstudium. Nach fünf Semestern legte ich im Wintersemester 1935/36 mein Physikum ab und nach zehn Semestern (W.-S. 1938/39) unterzog ich mich der ärztlichen Staatsprüfung.

Zum Schlusse meiner Arbeit sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. W. Schmidt-Lange für die Überlassung der Arbeit und die Übernahme des Referates, sowie seine freundliche Unterstützung ergebenst zu danken.

Erklärungen zu den in den Tabellen verwendeten Abkürzungen (siehe auch Text):

⊖ = negatives Ergebnis
⊢ = auf Kulturen Wachstum, in Drüsen und Organen Tbc. Bazillenbefund
Mi. = Milz
Lu. = Lunge
Td. = Trachealdrüsen
Id. = Inguinaldrüsen
Ld. = Leistendrüsen
v. = vergrößert
w. v. = wenig vergrößert
l. = links
r. = rechts
s. c. = subcutan
i. p. = intraperitonaeal

Membranfilterversuche. Tabelle 1.

Nr.	Filtriertes Material	Filtergröße in mü	Filtrationsdauer in Minuten	Filterdruck in mm Hg	Infiziertes Tier Nr.	Injektionsart	Injiz.-Menge in ccm	Gewichtsänderung in g	Agar Sterilität d. Trbc. Filtrates a. Brühe	Prodigiosus	Sterilität auf Tbc.-Bazillen		Sektionsergebnis nach Tagen	Auf Tbc.-Bazillen untersucht	Filtrat auf Nr. 22	auf Agar	Passage auf Tier Nr.	soviel nach (Zahl in Tagen)	
1	Kultur Blank 30 Tage auf Nr. 22	0,75	10 20 30	100 100 150 200	575 577	s. c. s. c.	10	+150 +140	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 90 Tage l. Id. w. v.	l. Id. ⊖ l. Id. ⊖	+	+		nach 60 Tagen 570 ⊖ 2 weitere Passagen neg.	
2	Kultur Blank 30 Tage auf Nr. 22	0,65	5 10 20 35	100 100 100 150	589 848	i. p. s. c.	10	+120 +140	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 90 Tage ⊖ 90 Tage	l. Id. ⊖ Td. ⊖	+	+		571 ⊖ 60 Tage	
3	Kultur Lang 30 Tage auf Nr. 22	0,5	5 10 20 40	100 100 150 150	271 572	i. p. s. c.	10 8	+130 +100	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 90 Tage ⊖ 90 Tage	Mi. ⊖ l. Id. ⊖	+	+		573 ⊖ 60 Tage	
4	Kultur Blank II. Passage 44 Tage Nr. 22	0,5	5 10 20 35	100 100 150 150	539 562	s. c. s. c.	10 10	+130 +120	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	l. Id. w. v. 88 Tage	l. Id. ⊖	+	+			
5	Kultur Rinderdrüse 40 Tage Nr. 22	1,0	2 6 10 20	50 50 50 50	541 543	s. c. s. c.	10 10	+120 +120	+ (+) – –	+ (+) – –	– – – –	– – – –	l. Id. w. v. 87 Tage ⊖ 87 Tage	l. Id. ⊖ Mi. ⊖ l. Id. ⊖	+	+		550 ⊖ 56 Tage	
6	Kultur Fetz 40 Tage Nr. 22	0,65	5 10 15 20	100 100 100 100	530	s. c.	10	– 10	+ + + +	+ + + +	+ + (+) (+)	+ (+) – –	sämtliche Drüsen, Organe vereitert. Primäraffekt	Mi. ⊖++ l. Id. + Td. + Stäbchenbefund	+	+			mittlere Portionweise
7	Kultur Fetz 40 Tage Nr. 22	0,65	5 10 15 20	100 100 100 100	548	s. c.	10	+ 20	+ (+) – –	+ + + +	(+) (+) – –	(+) – – –	Id. verkäst Primäraffekt 29 Tage	r. Id. + Ld. r. + Mi. + Td. +	+	+			mittlere Portionweise
8	Kultur Fetz 41 Tage Nr. 22	0,65	5 10 15 30	100 100 150 150	594	s. c.	12	+110	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 90 Tage		+	+		192 ⊖ 40 Tage II. Passage ⊖ III. Passage ⊖	
9	Kultur Fetz 41 Tage Nr. 22	1,0	3 6 10 20	50 50 50 50	9	i. p.	12	+200	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 90 Tage	Td. ⊖ l. Ld. ⊖	+	+			
10	Niedhammer 30 Tage Nr. 22	0,65	5 10 15 30	100 100 150 150	574	i. p.	12	+130	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 121 Tage	Id. ⊖ Mi. ⊖	(+)	+		553 30 Tage l. Id. v.	
11	Niedhammer 30 Tage Nr. 22	0,5	5 10 15 35	100 100 150 150	561 565	i. p. s. c.	12 10	– 40 +120	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	gest. 30 Tage Pneumokokken ⊖ 121 Tage	Lunge Pneumonie	+	+			
12	RinderdrüseII 54 Tage Nr. 22	1,0	3 8 12 18	30 30 50 100	402 425	i. p. i. p.	10 10	+190 +110	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 70 Tage ⊖ 70 Tage	l. Id. ⊖ l. Id. ⊖	+	+		226 ⊖ 28 Tage	
13	RinderdrüseII 54 Tage Nr. 22	0,8	3 10 15 20	50 50 100 100	439 449	s. c. s. c.	10 10	+ 70 + 10	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	l. Id. w. v. 68 Tage ⊖ 68 Tage	Mi. ⊖ Td. ⊖ l. Id. ⊖	+	+			
14	RinderdrüseII 55 Tage Nr. 22	0,75	5 10 20	50 100 100	427 444	s. c. s. c.	10 10	+ 20 + 90	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 50 Tage ⊖ 50 Tage	Td. ⊖	+	+		868 ⊖ 42 Tage	
15	Rinderdrüse III 22 Tage Nr. 22	0,75	5 10 20	50 100 100	432 446	s. c. s. c.	10 10	+ 70 + 50	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 50 Tage ⊖ 50 Tage	Td. ⊖ l. Id. ⊖	+	+		841 ⊖ 41 Tage	
16	Gosser 25 Tage Nr. 22	0,5	5 10 20 35	100 100 150 200	451 440	s. c. s. c.	6 6	+ 50 + 90	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 52 Tage ⊖ 52 Tage	Mi. ⊖ Td. ⊖ r. Id. ⊖ Mi. ⊖	+	+		869 ⊖ 42 Tage	
17	Fetz 54 Tage Nr. 22	0,5	5 10 15 30	100 100 150 150	430	s. c.	10	+ 80	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 31 Tage	l. Id. ⊖ l. Ld. ⊖	+	+		273 ⊖ 29 Tage ebenso 2 weitere Passagen	
18	Gosser 29 Tage Nr. 22	0,7	3 10 15	50 100 150	436	s. c.	10	+ 20	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 31 Tage	Mi. ⊖ l. Ld. ⊖	+	+			
19	Fetz 6 Tage Nr. 22	0,5	5 10 15 20	100 100 150 200	434	s. c.	10	+ 50	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 31 Tage	l. Id. ⊖ Td. ⊖	+	+			
20	Rinderdrüse III 28 Tage Nr. 22	1,5	2 5 10 15	50 50 100 100	472	i. p.	12	– 30	+ + (+) (+)	+ + + +	+ + – –	– – – –	l. Id. verkäst, l. Ld. v. Stäbchen Organe o. B.	l. Id. + l. Ld. + Mi. ⊖ Td. ⊖	+	+			
21	Rinderdrüse IV 34 Tage Nr. 22	0,75	3 8 15 20	50 50 100 100	437	s. c.	10	+120	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 42 Tage	l. Ld. ⊖ Td. ⊖	+	+		806 ⊖ 42 Tage	
22	Fetz 61 Tage Nr. 22	0,75	4 10 15	50 50 100	462	s. c.	10	+ 70	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 51 Tage	Id. ⊖	+	+		830 ⊖ 35 Tage	
23	Rinderdrüse IV 38 Tage	0,8	3 10 15	50 50 100	448	s. c.	10	+ 60	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 51 Tage	Td. ⊖	+	+		842 ⊖ 32 Tage	
24	Niedhammer 52 Tage Nr. 22	0,7	3 8 15 20	100 100 100 150	450 426	s. c. s. c.	8 8	+ 40 – 140	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 50 Tage gest. an Pneumonie	Ld. ⊖ Pneumokokken	+	+			
25	Fetz 65 Tage Nr. 22	0,5	5 10 15 30	100 100 100 150	1000	s. c.	8	+ 80	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 42 Tage	Id. ⊖ Td. ⊖	+	+			
26	RinderdrüseV 33 Tage Nr. 22	0,5	5 10 20 30	100 100 150 150	470	s. c.	10	+ 90	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 42 Tage	Td. ⊖	+	+			
27	Gosser 44 Tage Nr. 22	2,0	2 5 10	0 50 50	333	s. c.	10	– 20	+ + +	+ + +	+ – –	+ – –	l. Id. w. v. 39 Tage	l. Id. ⊖ l. Ld. ⊖	+	+			
28	Klingstrong 29 Tage Nr. 22	0,65	5 10 20 30	50 50 150 150	589 590	s. c. s. c.	10 10	+ 70 + 60	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	l. Id. w. v. 39 Tage	l. Id. ⊖ l. Ld. ⊖	+	+			
29	Klingstrong 31 Tage Nr. 22	0,75	5 10 20	50 50 100	465	s. c.	12	+ 80	– – – –	– – – –	– – – –	– – – –	⊖ 42 Tage	Id. ⊖	+	+			
30	Fetz 105 Tage Nr. 22	1,5	2 5 10	0 50 50	467	s. c.	10	– 100	+ + +	+ + +	– – –	– – –	l. Id. v. Td. v. l. Ld. v. Mi. ⊖ Lu. ⊖ 40 Tage	l. Id. + r. Id. ⊖ l. Ld. ⊖ Mi. ⊖ Lc. ⊖	+	+			
31	Fetz 108 Tage Nr. 22	3,0	2 4 10	0 50 50	478	s. c.	5	– 100	+ + +	+ + +	+ (+) +	+ + +	alle Drüsen v. 40 Tage Mi., Lu., Knoten 40 Tage	Ld. + Mi. + Lu. +	+	+			
32	Klingstrong 34 Tage Nr. 22	2,0	2 5 15	0 50 50	459	s. c.	10	+ 50 schwanger	+ + +	+ + +	+ + –	+ – –	Id. + 40 Tage Ld. + Mi., Lu., Knoten	Föten zeigten alle keine Erscheing.	+	+		Id. + Ld. + Td. + Mi. +	
33	Blank 112 Tage Nr. 22	2,0	2 5 10	0 50 50	474	s. c.	10	– 60	+ + +	+ + +	+ – –	+ – –	Id. v. Ld. v. Td. v. Mi. v. Lu. v.	Id. + Ld. + Td. + Mi. +	+	+			

Dyalisatordurchwachsversuche. Tabelle 4.

1	Blank 32 Tage Nr. 22	1,0	90 Tage	546	s. c.	10	+ 20	– – – –	– – – –	⊖ 41 Tage	Ld. ⊖ Id. ⊖	+	+	873 ⊖ 31 Tage	
2	Blank 32 Tage Nr. 22	0,5	90 Tage	566	s. c.	10	+ 80			⊖ 41 Tage	Ld. ⊖ Id. ⊖				
3	Fetz 120 Tage Nr. 22	1,0 0,5	90 Tage 90 Tage	429 447	s. c. s. c.	10 10	+ 90 +120	– – – –	– – – –	⊖ 43 Tage ⊖ 43 Tage	Id. ⊖ Id. ⊖	+	+	871 ⊖ 29 Tage	

Säckchenversuche. Tab. 2

Nr.	Filtriertes Material	Filterart	Filter-Dauer	Infiziertes Tier Nr.	Injekt. Art	Injekt. Menge	Gew. Differenz	Sektionsergebnis	Auf Tbc-bazillen untersucht	Dichtigkeitsprüfung der Säckchen mit Methylenblau	Weiterwachsen der Kultur auf Nr. 22	Kontrolltier mit Säckcheninhalt geimpft	Organe verimpft auf Tier	
1	Blank-Sputum Kultur auf Nr. 22 41 Tage	Kollodium Membran	23 Tage	64	s. c.	12 ccm	+ 160	⊖ 3½ Mon.	Mi. ⊖ Td. ⊖	+	+	441 28 Tg. Drüsen u. Organe Tb.	846 ⊖	2. u. 3. Passage neg.
2	„	„	„	87	„	12 ccm	+ 190 gr	⊖ 3½ Mon.	Td. ⊖	+	+	443 28 Tage Tb.		
3	„	„	„	536	„	10 ccm	+ 160 gr	⊖ 100 Tage	Td. ⊖	+	+	867 28 Tage Tb.		
4	„	„	„	426	„	„	+ 10 gr	100 Tage Mi. w. v.	Mi. ⊖ Ld. ⊖ Td. ⊖	+	(+)	892 28 Tage Tb.	848 ⊖	
5	„	„	„	532	„	„	+ 120	⊖ 100 Tage	Ld. ⊖ Td. ⊖	+	+	894 28 Tage Tb.		
6	„	„	„	534	„	„	+ 150 gr.	Id. w. v.	Id. ⊖	+	+	899 Tb. 28 Tage		
7	Fetz-Sputum Kultur auf Nr. 22 59 Tage	„	21 Tage	528	„	„	+ 130	⊖	Id. ⊖	+	+	502 24 Tage Tb.		
8	„	„	„	564	„	„	+ 150	Mi. w. v. Dr. o. B.	Mi. ⊖ Td. ⊖	+	+	510 24 Tage Tb.		
9	„	„	„	333	„	„	+ 100	⊖	Id. ⊖	+	+	269 „		
10	„	„	„	256	„	„	+ 70	⊖	Td. ⊖	+	+	281 „		
11	„	„	„	433	„	„	+ 60	⊖	Ld. ⊖ 1. Id. ⊖	+	+	270 „		
12	„	„	„	428	„	„	+ 80	⊖	1. Id. ⊖ Ld. ⊖	+	+	466 „		
13	Goßer-Sputum Kultur auf Nr. 22 21 Tage	„	„	455	„	„	+ 70	1. Id. o.	1. Id. ⊖ Td. ⊖	+	+	486 30 Tage Tb.	595 ⊖	2., 3. u. 4. Passage neg.
14	„	„	„	490	„	9 ccm	+ 110	1. Id. w. v.	1. Id. ⊖	+	+	488 „		
15	„	„	„	453	„	„	+ 120	⊖	Td. ⊖	+	+	285 „		
16	„	„	„	445	„	11 ccm	+ 80	⊖	Td. ⊖ Ld. ⊖	+	+	282 „	598 ⊖	
17	„	„	„	435	„	„	+ 70	⊖	Id. ⊖	+	+	485 „		
18	„	„	„	442	„	„	+ 80	⊖	Td. ⊖	+	+	438 „		
19	„	„	„	494	„	„	+ 30	1. Id. w. v. 1. Ld. w. v.	1. Id. ⊖ Ld. ⊖ r. Ld. ⊖ Mi. ⊖	+	+	431 Tb. 19 Tage		
20	Rinder-drüse II auf Nr. 22	„	19 Tage	418	„	10	+ 70	100 Tage ⊖	1. Ld. ⊖	+	+	422 Tb. 19 Tage	198 ⊖ 21 Tage	
21	„	„	„	480	„	„	+ 70	⊖ 100 Tage	Mi. ⊖ 1. Ld. ⊖	+	+	548 Tbc. 19 Tage		
22	„	„	„	482	„	„	+ 10	1. Id. w. v. 1. Ld. w. v.	Id.? Ld.? Mi. ⊖	+	+	217 Tbc. 19 Tage		
23	„	„	„	458	„	„	+ 30	⊖ 100 Tage	Mi. ⊖ Td. ⊖ Ld. ⊖	+	+	848 Tbc. 19 Tage	133 ⊖ 21 Tage	
24	„	„	„	460	i. p.	„	+ 80	⊖ 100 Tage	Td. ⊖ 1. Id. ⊖	+	+	575 Tbc. 19 Tage		
25	„	„	„	464	s. c.	„	+ 60	⊖ 100 Tage	r. Ld. ⊖ 1. Ld. ⊖	+	+	226 Tbc. 19 Tage		
26	Rinder-drüse III 38 Tage Nr. 22	„	22 Tage	457	„	12	+ 50	⊖ 110 Tage	Td. ⊖ 1. Ld. ⊖	+	+	569 Tbc. 22 Tage	145 ⊖ 21 Tage	
27	„	„	„	426	„	„	+ 40	⊖ 110 Tage	Ld. ⊖	+	+	36 22 Tage		
28	„	„	„	468	„	10	+ 50	⊖ 110 Tage	Id. ⊖	+	+	541 Tbc. 22 Tage		
29	„	„	„	465	„	„	+ 60	Mi. w. v. 1. Ig. w. v.	Td. ⊖ Ld. ⊖	+	+	526 Tbc. 22 Tage	146 ⊖ 21 Tg.	2. u. 3. Passage neg.
30	„	„	„	420	„	„	+ 30	⊖ 110 Tage	Id. ⊖	+	+	271 Tbc. 22 Tage		
31	Klingstrong 22 Tage Nr. 22	„	18	422	„	„	+ 40	Id. w. v. Ld. w. v. 95 Tage	Id. ⊖	+	+	530 Tbc. 23 Tage		
32	„	„	„	464	„	„	+ 50	⊖ „	Ld. ⊖	+	+	578 Tbc. 23 Tage	297 ⊖ 21 Tg.	
33	„	„	„	537	„	„	+ 50	⊖ „	Td. ⊖ 1. Ld. ⊖	+	+	484 Tbc. 23 Tage		
34	„	„	„	540	„	„	+ 40	⊖ „	Td. ⊖ Id. ⊖	+	+	567 Tbc. 23 Tage		